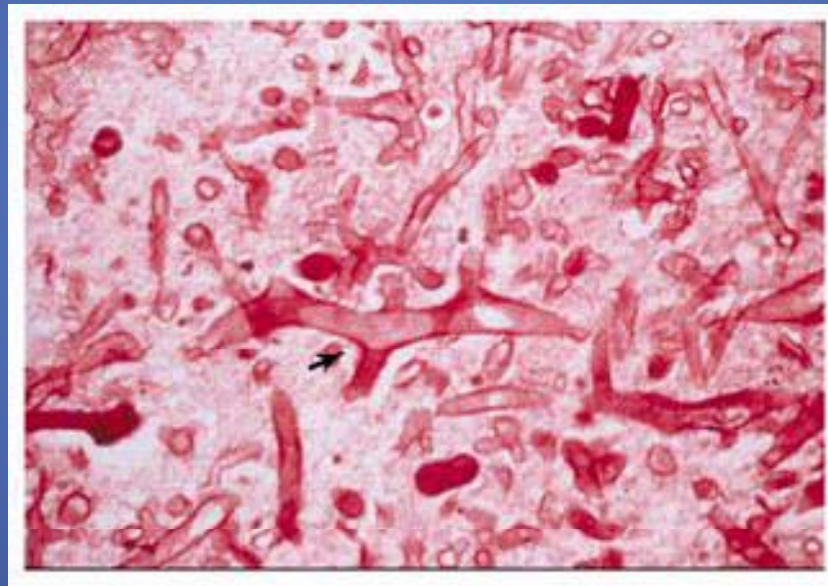


Aspects cliniques et radiologiques des mucormycoses

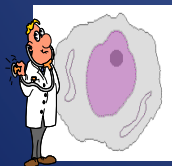


Nicolas Blin

A

I

H



Paris, 10 Septembre 2008

Mucormycoses et Zygomycoses : définitions

- Le terme Mucormycose désigne l'ensemble des infections invasives liées aux champignons de l'ORDRE des Mucorales (saprophytes de l'environnement)
- Le terme Zygomycose se rapporte aux champignons de la CLASSE des Zygomycetes (comprenant les Mucorales et les Entomophthorales)
- Les genres *Absidia*, *Mucor*, *Rhizomucor* et *Rhizopus* sont les pathogènes les plus fréquents chez l'homme. Leurs tableaux cliniques sont quasi identiques

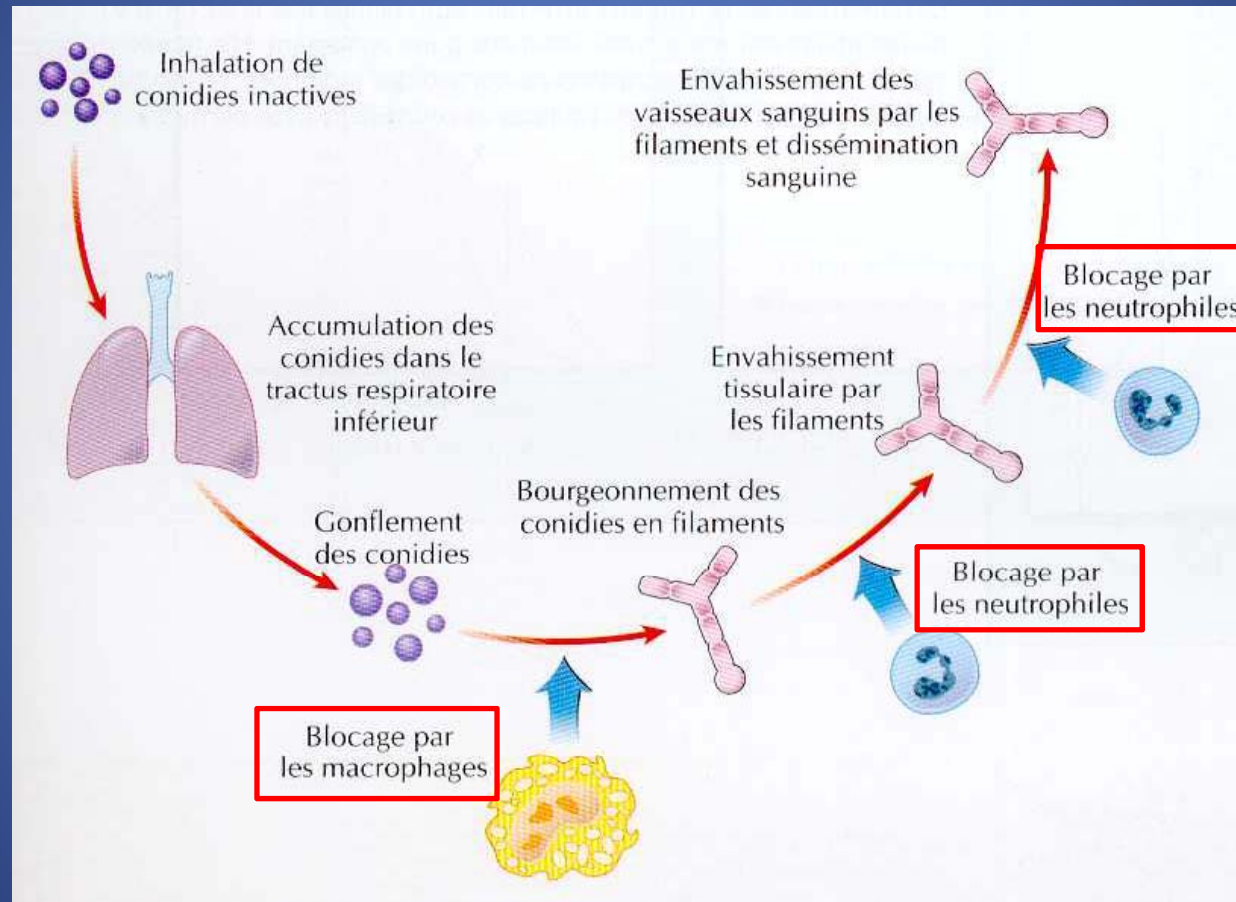
Caractéristiques des mucorales

- Micro-organismes non exigeants poussant à des températures très variables. Présents dans le sol et les matières végétales en décomposition
- Espèces ubiquitaires, peu virulentes, aérobies et poussant après 2 à 5 jours d'incubation sur milieu de Sabouraud
- L'exposition aux spores de Mucorales est inévitable :
 - Rareté des mucormycoses (0,7% des infections fongiques invasives) : espèces peu pathogènes
 - Germes opportunistes (rôle du terrain)
 - Peuvent coloniser les voies respiratoires ou digestives des sujets sains

Mucormycoses : physiopathologie (1)

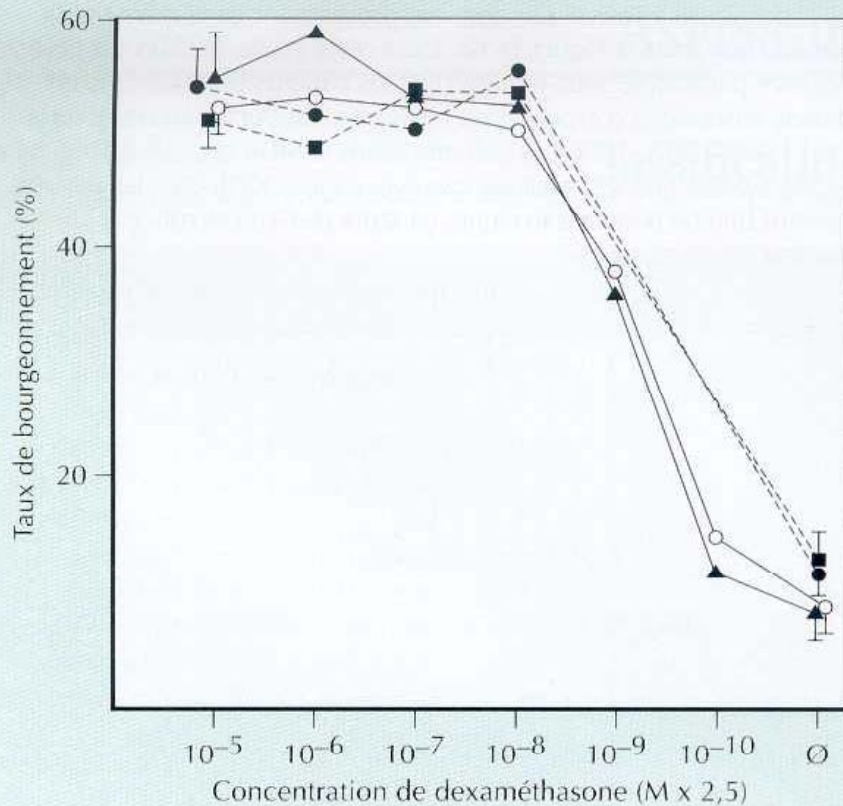
- Inhalation, ingestion ou implantation traumatique de sporangiospores
- Les spores peuvent persister au niveau des fosses nasales ou passer dans les alvéoles pulmonaires
- L'altération de la fonction macrophagique et la neutropénie jouent un rôle capital dans la forme invasive de la maladie (Sugar AM, *Clin Infect Dis.* 1992;14:S126-9)
- Il en résulte une effraction vasculaire par les hyphes avec *hémorragie, thrombose, infarctus et nécrose* pouvant entraîner des thromboses vasculaires

Mucormycoses : physiopathologie (2)



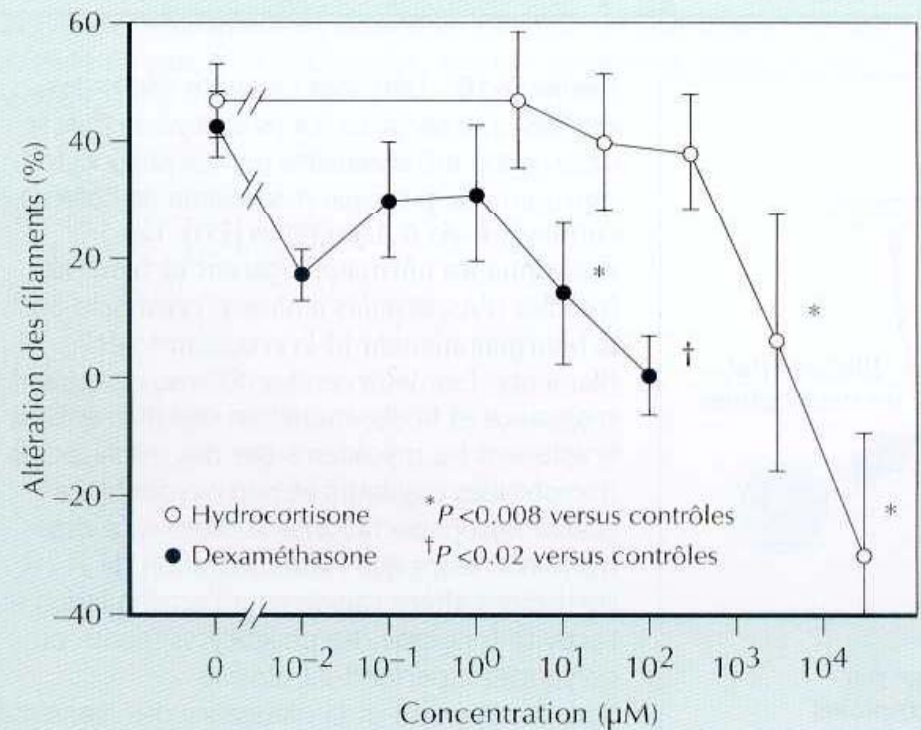
Défenses naturelles de l'hôte contre les différentes espèces de Mucorales

Mucormycoses : physiopathologie (3)



Effets supresseurs de la dexamethasone sur l'activité des macrophages. D'après Schaffner et al, *J Clin Invest.* 1982;69:617-31

Effets supresseurs des corticoïdes sur l'activité antifongique des PNN. D'après Roilides et al, *Infect Immun.* 1993;61:1185-93



Mucormycoses : facteurs de risque (1)

- **Diabète** (Shoham et al. *Br J Haematol.* 2005;129:569-82):
 - Diminution du chimiotactisme des PNN
 - Perte de l'inhibition de la germination des spores par les macrophages
 - Rôle majeur lors des décompensations acido-cétosiques (diabète de type 1 mal équilibré)
 - Modifications métaboliques augmentant la virulence des zygomycetes, notamment au niveau sinusien (Davies SF : Fungal infections, *Atlas of Infectious Diseases.* 1996:5.1-5.32)

Mucormycoses : facteurs de risque (2)

- Hémopathies malignes :

- Surtout leucémies aiguës et syndromes myélo-dysplasiques

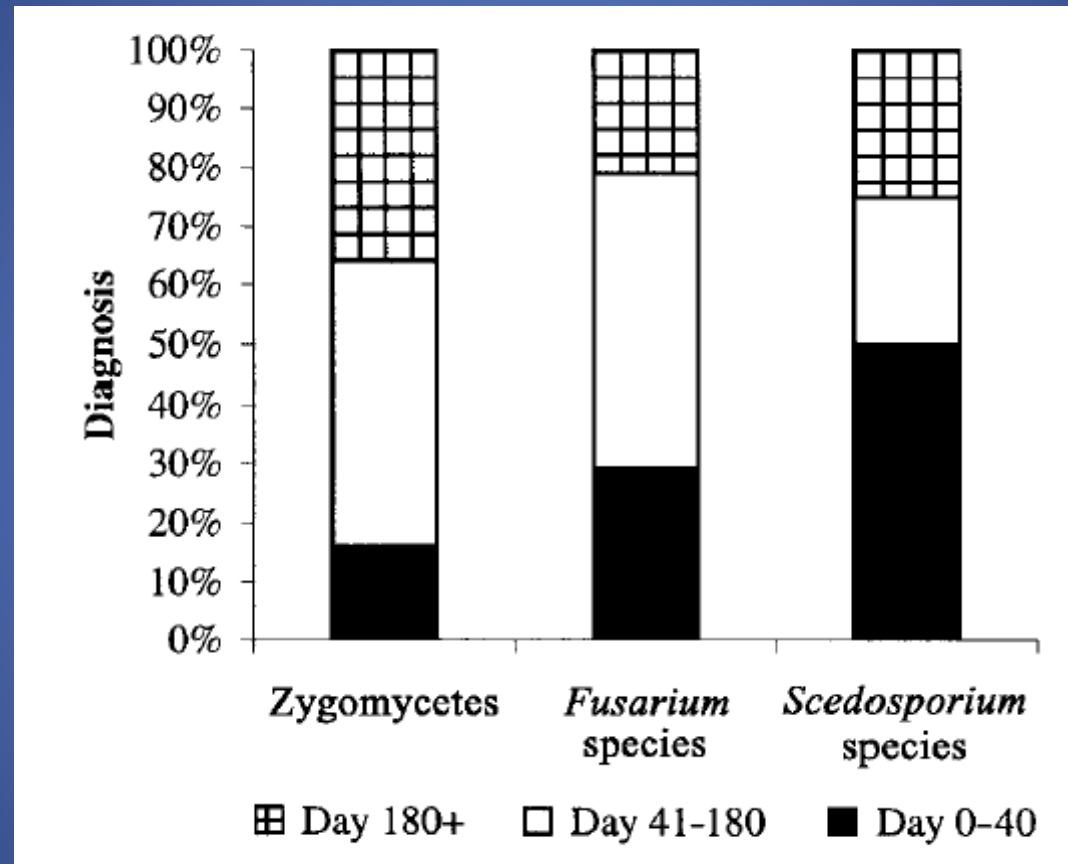
- Facteurs favorisants :

- Neutropénie profonde ($<200/\text{mm}^3$) et prolongée (>3 semaines). D'après Gerson SL et al., *Ann Intern Med.* 1984;100:345-51
- Corticothérapie $>1\text{mg}/\text{kg}/\text{jour}$ (Berenguer J et al., *Am J Respir Crit Care.* 1995;152:1079-86)
- Rechute de la maladie hématologique (rôle du nombre de lignes thérapeutiques)

Mucormycoses : facteurs de risque (3)

- Greffe de moelle allogénique :
 - Infection rare (prévalence de 0,9%)
 - Délai de survenue après la greffe important (de 4 à 12 mois)
 - Facteurs favorisants : GVH, corticoïdes, neutro-pénie
 - Formes cliniques : rhino-cérébrale, pulmonaire et disséminée
 - Pronostic sévère : mortalité globale de 77% à 1 an

Mucormycoses : facteurs de risque (4)

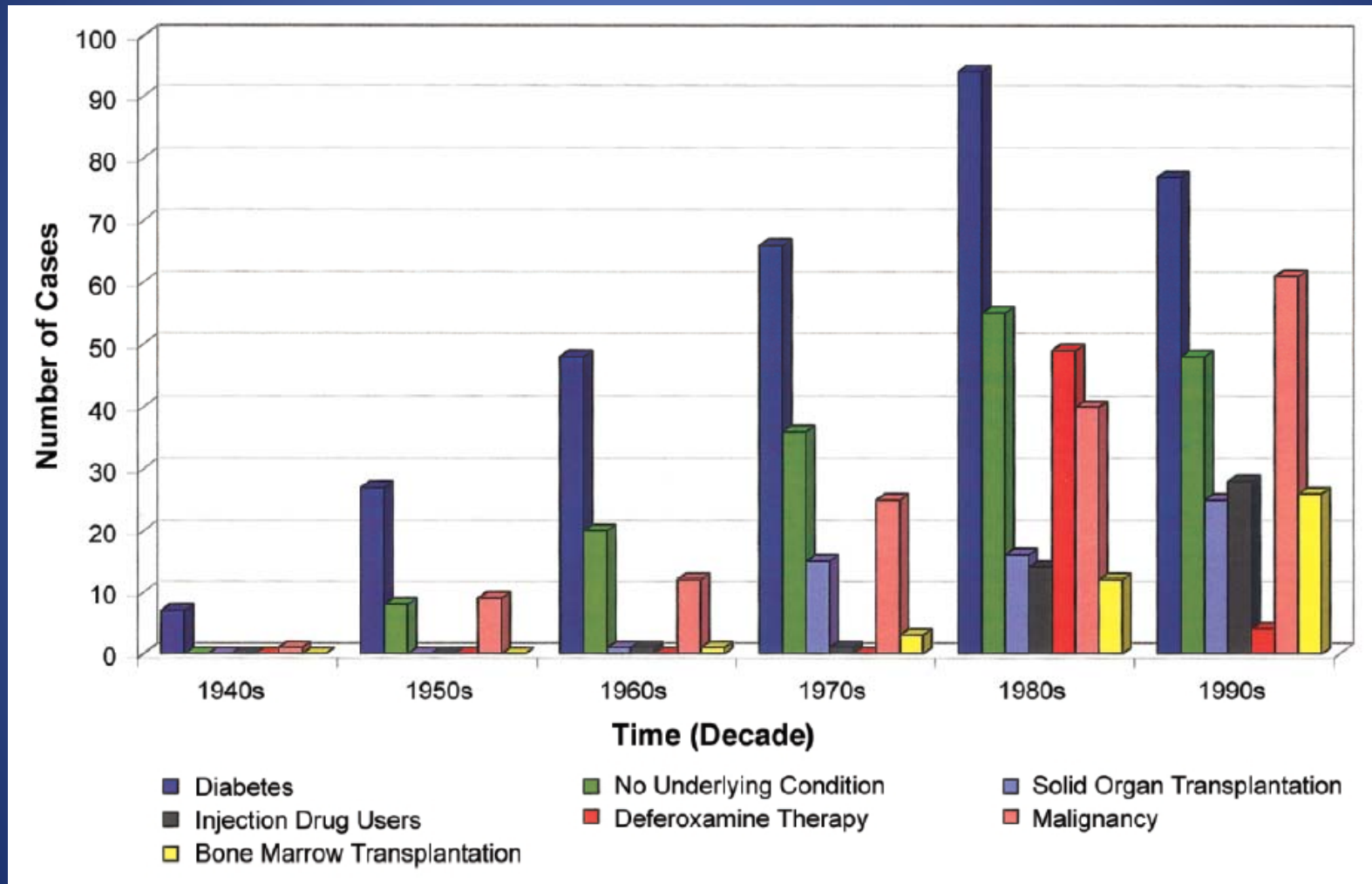


Délai moyen de diagnostic des principales infections fongiques à filamenteux non aspergillaires (Fred Hutchinson Cancer Research Center)

Mucormycoses : facteurs de risque (5)

- **Transplantation d'organe** (surtout rénale) :
 - Délai moyen de survenue=60 jours
 - Facteurs favorisants : rejet de greffon, corticoïdes
- **Insuffisance rénale** :
 - Délai de survenue=8 ans après le début de la dialyse
 - Rôle de l'acidose métabolique et de la déferoxamine B (apport de fer aux mucorales, Boelaert et al, *Am J Kid Dis.* 1991;18:660-7)
- **Pathologies locales** : effraction cutanée, brûlu-res, dénutrition

Mucormycoses : facteurs de risque (6)

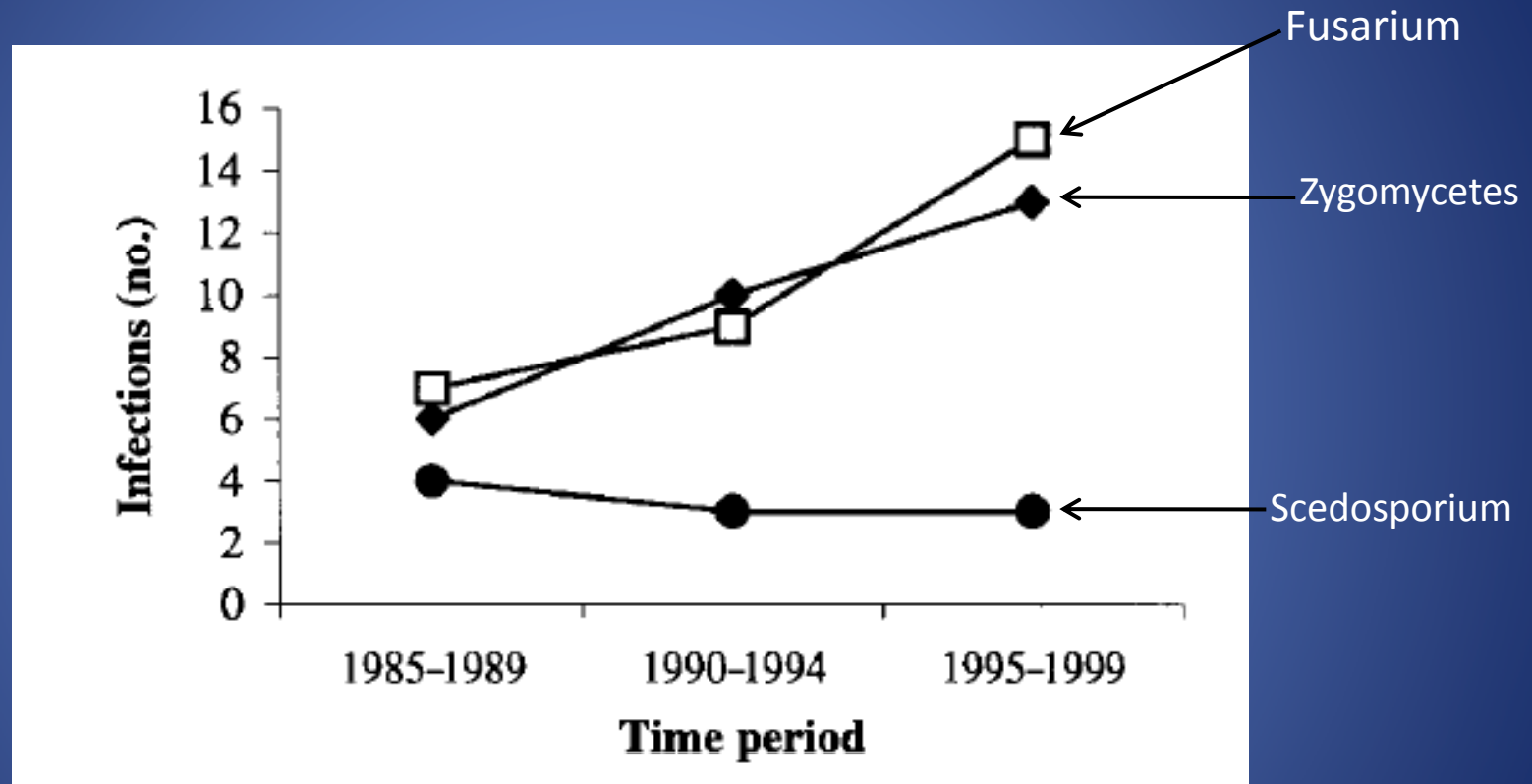


Incidence des zygomycoses selon les décades par population à risque (Roden et al., *Clin Infect Dis.* 2005;41:634-53)

Mucormycoses et voriconazole

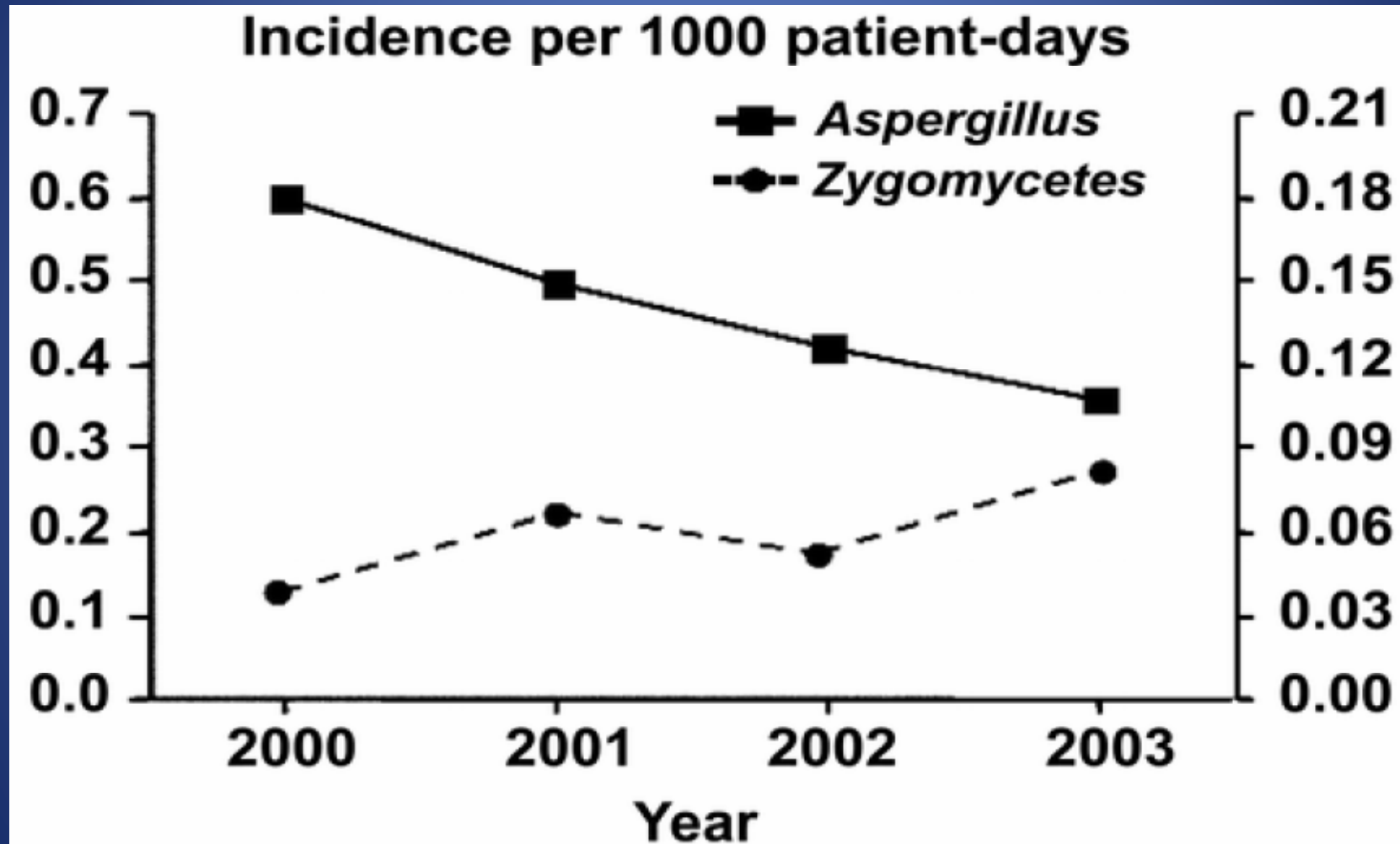
- Résistance in vitro de toutes les souches de Zygomycetes au voriconazole
- Environ 80 cas de zygomycoses sous voriconazole décrits depuis 2002 (prophylaxie primaire ou secondaire +++)
- Durée moyenne de traitement au diagnostic=85 jours
- Modification de la flore fongique et pression de sélection d'espèces résistantes
- Mortalité liée à la zygomycose corrélée à la durée d'exposition au voriconazole (Trifilio SM et al., *Bone Marrow Transplant*,2007;39:425-9)

Mucormycoses : évolution de l'épidémiologie (1)



Evolution de l'incidence des infections à champignons filamenteux en dehors d'Aspergillus au Fred Hutchinson Cancer Research Center

Mucormycoses : évolution de l'épidémiologie (2)



Evolution de l'incidence des infections fongiques invasives au MD Anderson Cancer Center
(Kontoyiannis et al., *J Infect Dis.* 2005;191:1350-60)

Mucormycoses : formes cliniques (1)

Mucormycose rhinocérébrale

- Forme la plus fréquente (30 à 55% des cas rapportés)
- Facteurs de risque : diabète (80 à 90% des cas), neutropénie
- Contamination par inhalation de spores
- 2 formes cliniques :
 - Rhino-maxillaire : fièvre, douleur sinusienne, aspect noirâtre du palais et de la muqueuse nasale
 - Rhino-orbito-cérébrale : fièvre, douleur et œdème orbitaire, cécité, abcès cérébral
- Moyens diagnostiques : scanner/IRM cérébrale et des sinus, ponction/biopsie de sinus

Mucormycoses : formes cliniques (2)



Mucormycose rhino-cérébrale (forme rhino-maxillaire) avec envahissement du palais osseux. Biopsie positive à *Apophysomyces elegans*

Mucormycoses : formes cliniques (3)



Mucormycose rhino-cérébrale (forme rhino-orbito-cérébrale) liée à *Rhizopus Oryzae*

Mucormycoses : formes cliniques (4)



IRM cérébrale chez un patient atteint d'une mucormycose rhino-cérébrale

Mucormycoses : formes cliniques (5)

Mucormycose pulmonaire

- Facteurs de risque :
 - Diabète (32 à 56%)
 - Hémopathies malignes (32 à 37%)
 - Transplantation d'organe et greffe de moelle (10%)
- Mode de contamination : inhalation de conidiospores
- Signes cliniques peu spécifiques : fièvre, toux, douleur thoracique, hémoptysie

Lee et al. *Arch Intern Med.* 1999;159:1301-9

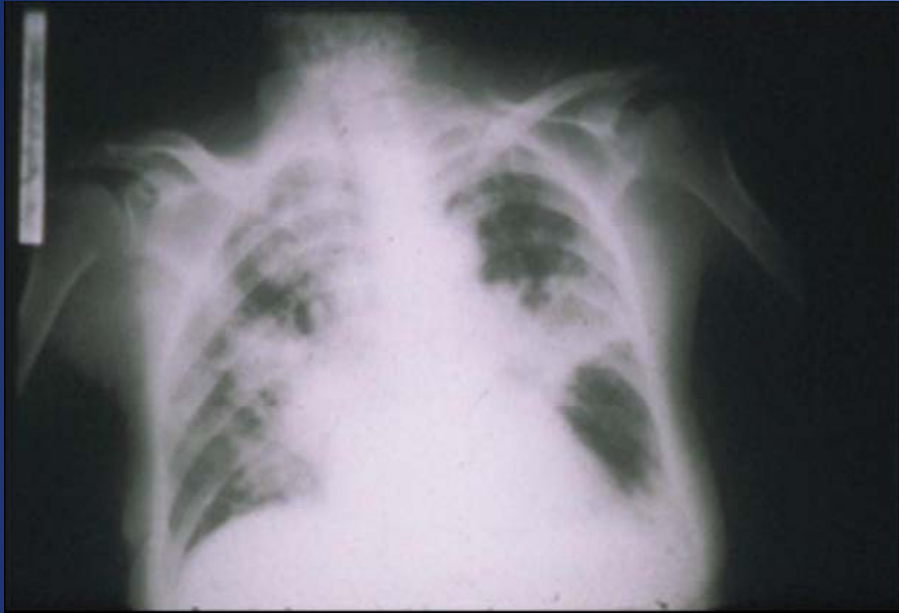
Tedder et al. *Ann Thorac Surg.* 1994;57:1044-50

Mucormycoses : formes cliniques (6)

Mucormycose pulmonaire

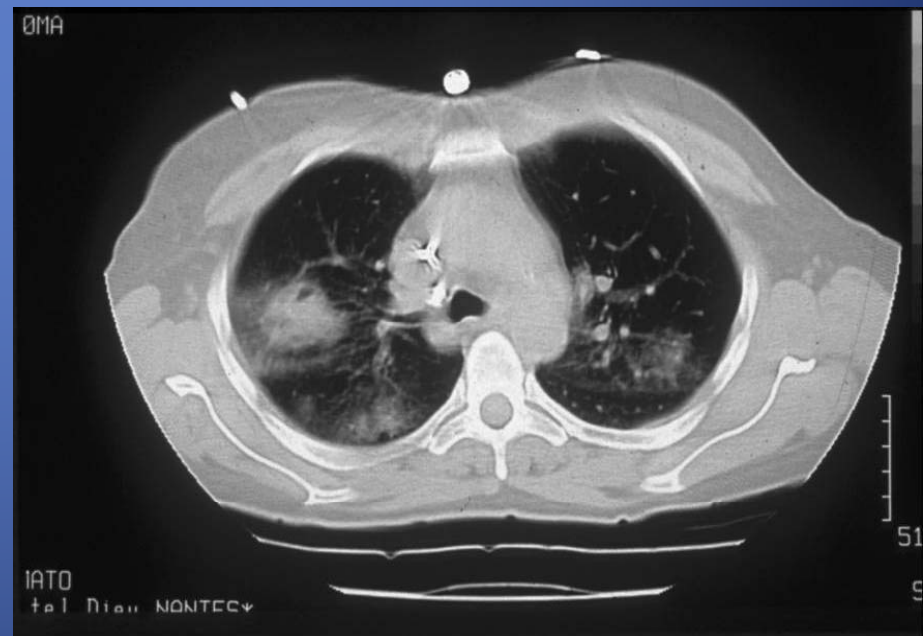
- Signes radiologiques (Mac Adams. *Am J Roentgenol.* 1997;168:1541-8) :
 - Radiographie thoracique : infiltrat (60%), excavation (40%), lobe supérieur, unilatéral
 - Scanner thoracique : image en halo, pathologique dans 53% des patients avec radio normale
- Moyens diagnostiques : fibroscopie+LBA, ponction trans-pariétale, biopsie
- Pronostic :
 - Mortalité globale=80%
 - Mortalité selon le terrain : formes localisées (65%), hémopathies malignes (75%), neutropénie (92%), traitement chirurgical (11 à 27%)

Mucormycoses : formes cliniques (7)



Radiographie thoracique d'un malade présentant une mucormycose pulmonaire à *rhizomucor pusillus*

Scanner thoracique réalisé chez le même patient : présence de nodules avec signe du halo et infiltrat des 2 lobes moyens



Mucormycoses : formes cliniques (8)

Mucormycose disséminée

- Terrain immunodéprimé et neutropénique : hémopathies malignes et greffés de moelle (Adam RD, *Clin Infect Dis.* 1994;19:67-76)
- Atteinte hépatique, cutanée, cérébrale, digestive, pulmonaire mais peut toucher tous les organes
- Mortalité effroyable :
 - globale >90%
 - si atteinte cérébrale ou neutropénie persistante, proche de 100%

Mucormycoses : formes cliniques (9)



Ramollissement hémorragique cérébral associé à un abcès à *A. Corymbifera*

Mucormycose cutanée à *Mucor sp.*

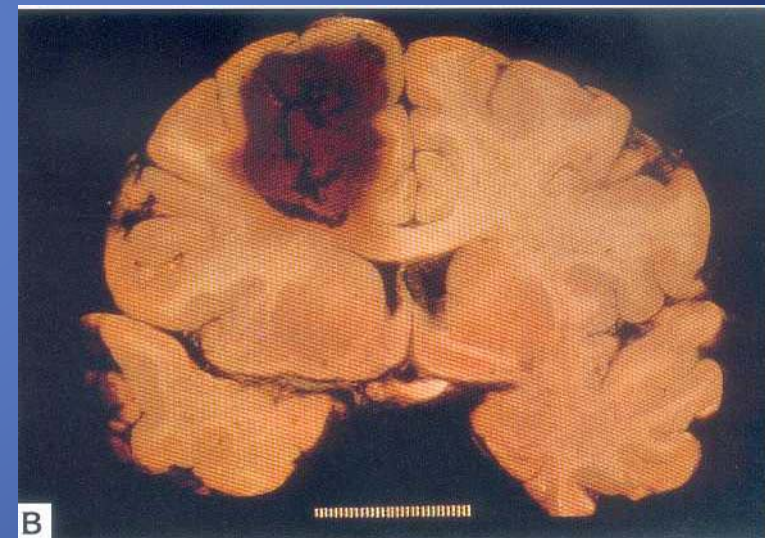
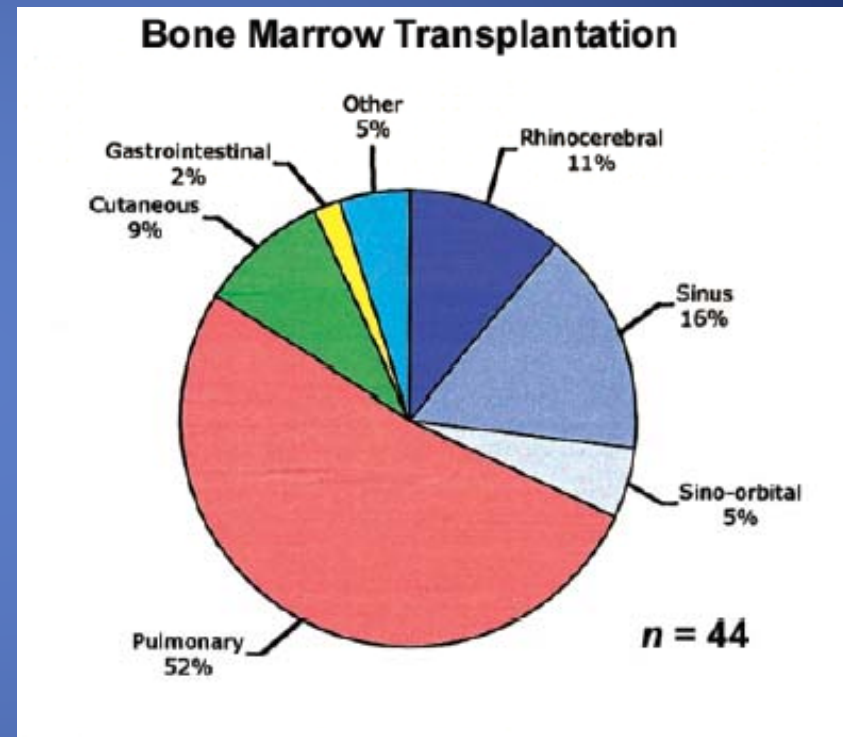
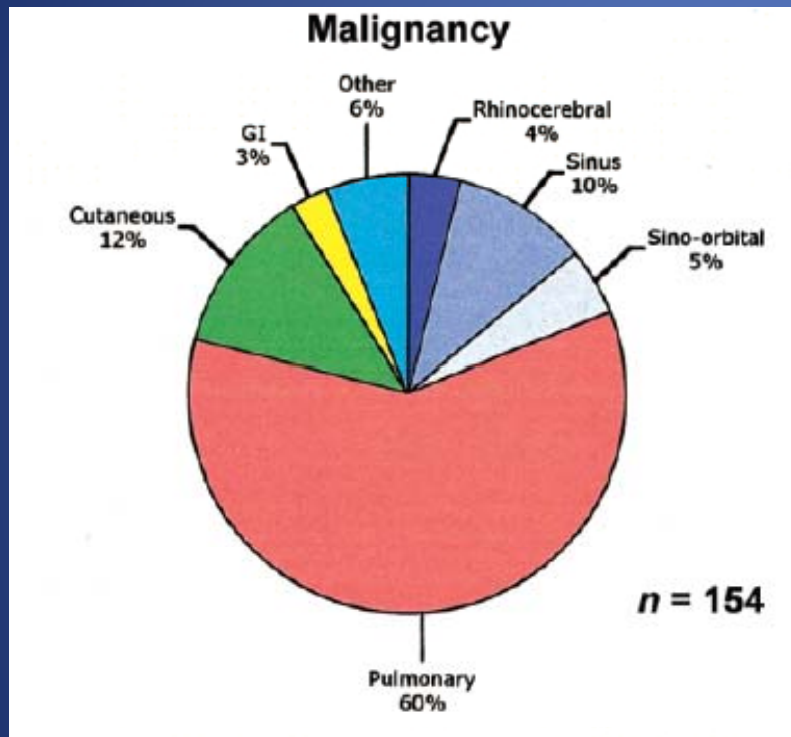


Image autopsique d'un abcès cérébral dans un contexte de mucormycose disséminée

Mucormycoses : formes cliniques (10)



Formes cliniques de zygomycoses en fonction du terrain

Mucormycoses : formes cliniques (11)

| Clinical signs, symptoms, histomicrobiology and radio- logical findings (34 patients)*† | | Autopsy (28 patients)* | |
|---|----------|------------------------|----------|
| Lung | 30 (88%) | Lung | 26 (93%) |
| CNS | 6 (17%) | CNS | 10 (35%) |
| Sino-nasal | 6 (17%) | Liver | 3 (10%) |
| Orbital | 4 (12%) | Sino-nasal | 2 (7%) |
| Liver | 2 (6%) | Orbital | 2 (7%) |
| Bowel | 1 (3%) | Kidney | 2 (7%) |
| Heart | 2 (7%) | Bowel | 1 (3%) |

Différentes formes cliniques de zygomycose chez des patients atteints d'hémopathies malignes

Mucormycoses : facteurs prédictifs (1)

| Characteristic | Patients with PZ (n = 16) | Patients with IPA (n = 29) | Univariate analysis ^a | | Multivariate analysis | |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|------|-----------------------|------|
| | | | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P |
| Sinus involvement | 5/16 (31) | 0/29 (0) | 28.22 (1.44–553) | .004 | 25.73 (1.47–448.15) | .026 |
| Shortness of breath ^b | 6/16 (38) | 15/29 (52) | ... | .53 | ... | |
| Fever ^b | 10/16 (63) | 20/29 (69) | ... | .74 | ... | |
| Nonproductive cough ^b | 3/16 (19) | 8/29 (28) | ... | .72 | ... | |
| Pleuritic chest pain ^b | 2/16 (13) | 3/29 (10) | ... | .78 | ... | |
| Hemoptysis ^{b,j} | 2/16 (13) | 4/29 (14) | ... | .73 | ... | |
| Facial swelling ^b | 4/16 (25) | 0/29 (0) | 21.24 (1.06–425) | .01 | ... | |
| Voriconazole prophylaxis ^j | 9/16 (56) | 4/29 (14) | 8.03 (1.89–34.12) | .005 | 7.76 (1.32–45.53) | .023 |

Facteurs cliniques prédictifs de zygomycose pulmonaire par rapport à l'aspergillose pulmonaire invasive dans une population de patients porteurs d'hémopathies malignes

Mucormycoses : facteurs prédictifs (2)

| CT finding | Patients with PZ (n = 16) | Patients with IPA (n = 29) | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|--|------------------------------|-------------------------------|---------------------|-----|-----------------------|------|
| | | | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P |
| Time to initial CT scan after infection onset, median days (range) ^a | 5 (-3 to 19) | 2 (-4 to 18) | ... | .25 | ... | |
| Nodules of ≤3 cm in maximum diameter ^b | 11/14 (79) | 17/24 (71) | ... | .83 | ... | |
| Median no. of nodules (range) | 11 (1-30) | 3 (1-16) | ... | .17 | ... | |
| ≥10 Nodules present | 7/11 (64) | 3/17 (18) | 8.16 (1.41-47.04) | .02 | 19.82 (1.94-202.29) | .012 |
| Air-crescent sign | 1/16 (6) | 0/24 (0) | ... | .40 | ... | |
| Ipsilateral hilar lymph nodes of ≥10 mm ^g | 7/16 (44) | 10/23 (43) | ... | .54 | ... | |
| Pleural effusion ^h | 10/16 (63) | 8/24 (33) | ... | .10 | 5.07 (1.06-24.23) | .042 |
| Tree-in-bud opacities | 2/16 (13) | 7/24 (29) | ... | .11 | ... | |

Facteurs radiologiques prédictifs de zygomycose pulmonaire par rapport à l'aspergillose pulmonaire invasive dans une population de patients porteurs d'hémopathie maligne

Mucormycoses : facteurs pronostics (1)

| Prognostic factor (total patients (n=37)) | Patient died (n= 28) (%) | Patient cured (n= 9) (%) | P value |
|--|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Corticosteroid treatment | 12 (43) | 3 (33) | ns |
| Central venous catheter usage | 18 (64) | 5 (55) | ns |
| Previous antibiotic treatment | 17 (61) | 9 (100) | < 0.003 |
| rhG-CSF | 6 (21) | 2 (22) | ns |
| Diabetes | 4 (14) | 2 (22) | ns |
| Stage of disease (induction or resistant) | 24 (86) | 8 (88) | ns |
| Neutropenia $< 0.1 \times 10^9/l$ (at the diagnosis of infection) | 8 (29) | 0 (0) | < 0.08 |
| Recovery from aplasia (neutrophil count raised $> 1 \times 10^9/l$) | 9 (32) | 9 (100) | < 0.00002 |
| Total amphotericin B dose received (≥ 30 mg/kg) | 4 (14) | 8 (88) | < 0.0005 |
| Surgical debridement* | 0 (0) | 5 (55) | |

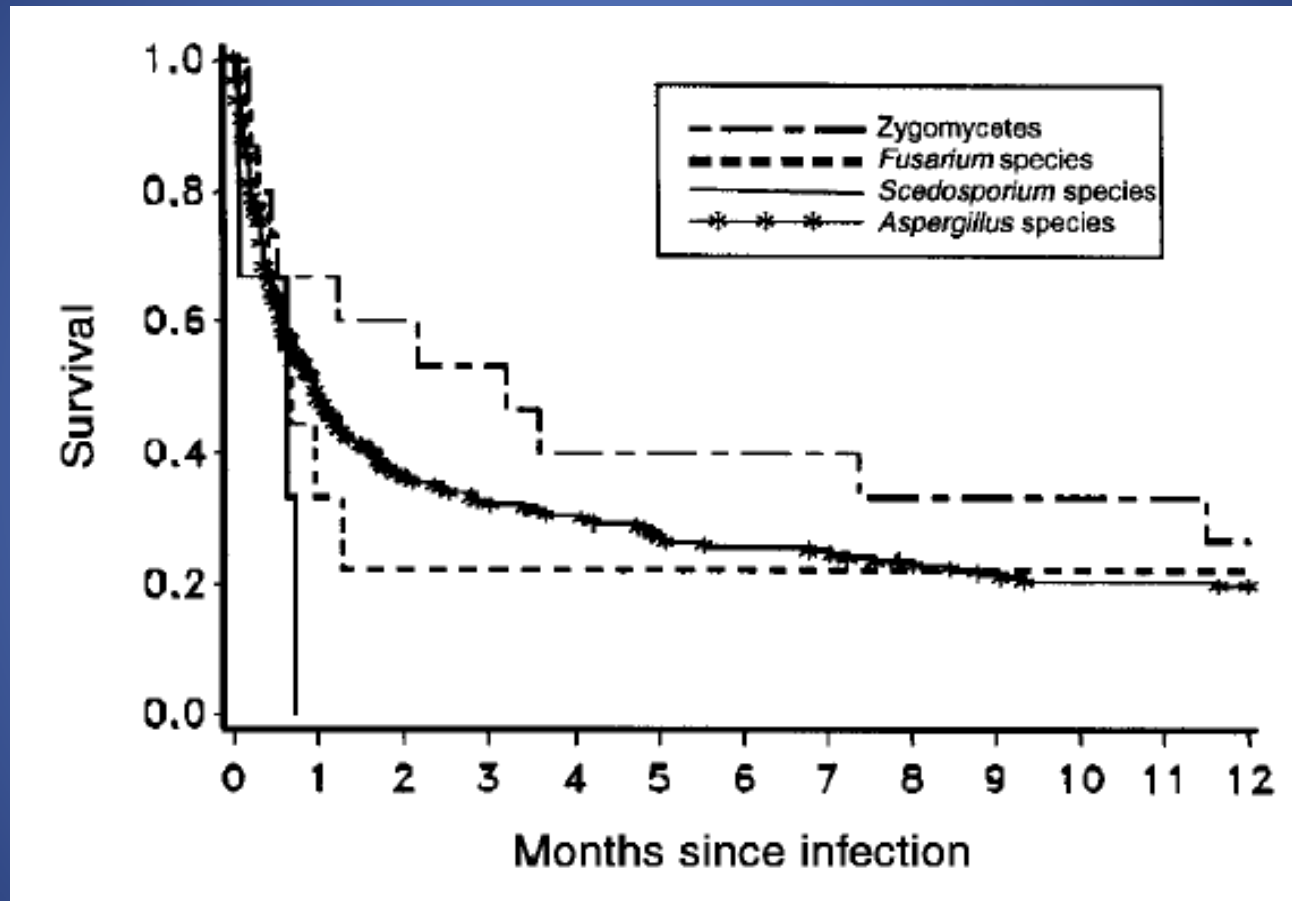
Facteurs prédictifs d'évolution favorable des infections à Zygomycetes (analyse multivariée)

Mucormycoses : facteurs pronostics (2)

| Variable | OR (95% CI) | P |
|------------------------------------|--------------------|-------|
| Extent of infection | | |
| Localized | Reference | ... |
| Disseminated | 11.21 (5.79–21.73) | <.001 |
| Infecting organism | | |
| <i>Rhizopus</i> species | Reference | ... |
| <i>Cunninghamella</i> species | 2.78 (1.11–6.96) | .029 |
| Diabetes | | |
| None | Reference | ... |
| Type I | 0.31 (0.16–0.62) | .001 |
| No underlying condition | 0.38 (0.22–0.66) | .001 |
| HIV infection | 0.38 (0.15–0.94) | .037 |
| Renal failure | 7.16 (3.40–15.07) | <.001 |
| Antifungal therapy | | |
| None | Reference | ... |
| Amphotericin B deoxycholate only | 0.21 (0.13–0.35) | <.001 |
| Lipid amphotericin only | 0.10 (0.04–0.24) | <.001 |
| Amphotericin formulation and azole | 0.09 (0.03–0.29) | <.001 |
| Other | 0.14 (0.07–0.28) | <.001 |
| Surgery as primary therapy | 0.24 (0.15–0.37) | <.001 |

Facteurs de risques de mortalité au cours d'infection à zygomyces en analyse multivariée (Roden et al., *Clin Infect Dis.* 2005;41:634-53)

Mucormycoses : survie globale



Survie à 1 an des infections probables ou prouvées à champignons filamenteux après greffe de moelle allogénique (Fred Hutchinson Cancer Research Center)

Présentation clinique des mucormycoses : conclusion

- Infections opportunistes rares mais en augmentation (rôle du voriconazole en prophylaxie)
- Importance du terrain (diabète, cancer, greffe de moelle, transplantation d'organe)
- Formes cliniques multiples mais fréquence des formes pulmonaires et disséminées en Hématologie
- Critères EORTC restent applicables mais importance +++ de l'histologie
- Pronostic reste sévère (40% de mortalité globale)